

Aus dem II. Anatomischen Institut der Freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr. med. Willy Schwarz

**ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE
UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE
FRÜHESTEN DIFFERENZIERUNGSPHASEN
DER ZAHNLEISTE BEI DER RATTE**

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Alfred Baldus

aus Frankenthal/Pfalz

1969

Aus dem II. Anatomischen Institut der Freien Universität Berlin

Direktor: Professor Dr. med. Willy Schwarz

ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE FRÜHESTEN DIFFERENZIERUNGSPHASEN DER ZAHNLEISTE BEI DER RATTE

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

an der

Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Alfred Baldus

aus Frankenthal/Pfalz

Dekan: Professor Dr.med. Herbert L a x

Referent: Professor Dr.med. Hans-Joachim M e r k e r

Korreferent: Professor Dr.med.dent. Christian S c h u l z e



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am 3.12.1969

M e i n e n E l t e r n



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548620_0040

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	1
II. Material und Methoden	6
III. Befunde	8
IV. Diskussion	15
a. Zahnleistenepithel	15
b. Basalmembran	18
c. Mesenchymkappe	20
V. Zusammenfassung	23
Literaturverzeichnis	25

EINLEITUNG

Untersuchungen im Zusammenhang mit der Zahnentwicklung wurden bereits 1891 von C.RÖSE und W.LECHE (1892) und später von B.ORBAN (1927 und 1929) und W.MEYER (1938, 1951 und 1958) durchgeführt. Bei der Durchsicht dieser Literatur werden aber über die frühesten Entwicklungsphasen der Zahnleiste nur ungenaue und allgemein gehaltene Angaben gemacht.

Nach W.MEYER entsteht die Zahnleiste aus dem Epithel der Mundhöhle. Am Anfang dieses Differenzierungsprozesses bilden sich isolierte Epithelverdickungen ("Epithelinseln"), die sich in das darunter liegende Bindegewebe zunächst einschieben und dann zusammenwachsen und somit ein durchlaufendes Epithelband, die Zahnleiste, bilden. Wo später die Milchzähne stehen, wächst das Epithelband wall- oder bandförmig in das Bindegewebe (sogenanntes Tiefenwachstum). Die basalen Epithelzellen nehmen dabei eine zylindrische Form an und werden von einer Schicht unverhornten Plattenepithels bedeckt. Die übrigen Epithelzellen weisen kubische Formen auf. Untersuchungen von YAMAMURA (1962), GLASSTONE (1963), PLACKOWA (1963), PROVENZA (1964), MUGNIER (1964) und TONGE (1960, 1962 und 1966) bestätigen die Aufgabe des Epithels als "Bildner und Organisator". Gleichzeitig wird die Auffassung ORBAN's (1927 und 1929), der dem Bindegewebe den primären Anteil zuschreibt, abgelehnt.

Neuere Arbeiten von PETERS (1967) und STRASSBURG (1967), die sich auf die grundlegenden

Untersuchungen von W. MEYER stützen, geben in einigen Punkten genaueren Aufschluß. Die Untersuchungen wurden an Kaninchenfoeten durchgeführt und ergaben eine zweiphasige Differenzierung der Zahnleiste im Oberkiefer, während man im Unterkiefer nur eine Differenzierungsphase feststellte. Im Oberkiefer beginnt der 1. Entwicklungsabschnitt mit dem Aneinanderlagern des medialen und lateralen Nasenwulstes, wobei der Differenzierungsprozeß - von der Epithelmauer aus startend - auf beiden Seiten konsequent bis zur Mittellinie fortschreitet. Der 2. Entwicklungsabschnitt kommt mit der Aneinanderlagerung von Oberkiefer- und medialem Nasenwulst zustande und führt zu einer von der Epithelmauer ausgehenden Differenzierung der Zahnleiste nach lateral. Im Unterkiefer leitet der Zusammenschluß der beiden Unterkieferwülste den Differenzierungsprozeß - von der Mittellinie ausgehend - nach beiden Seiten hin ein. Die Differenzierungsrichtung ist nach PETERS und STRASSBURG fortlaufend und genau festgelegt, wobei der Begriff "Epithelinsel" keine Gültigkeit mehr hat.

Nach MEYER sind direkt nach der Entwicklung des Epithelknotens (Embryo, Scheitel-Steiß-Länge 1,7 cm) noch keine Veränderungen im Bindegewebe zu sehen. Das Bindegewebe ist "monoton" um den Epithelknoten angeordnet. Bei einer S-S-Länge von 2,1 cm stehen die Bindegewebszellen dichter um den Epithelknoten und lassen bei einer S-S-Länge von 8,7 cm eine Organisation erkennen. In darauffolgenden Stadien verliert sich die Zellanhäufung des Bindegewebes um den Epithelknoten. Nur innerhalb und unterhalb der Zahn-glocke bleibt eine Bindegewebszellanhäufung

erhalten. Die innere Zellanhäufung bildet die primitive Zahnpulpa.

Bei der Ratte ist die frühe Zahnentwicklung wenig untersucht. Am genauesten sind noch die Angaben in der Normentafel von KEIBEL (1937), die mit unseren Erfahrungen gut übereinstimmen. Danach beginnt am 14. Tag p.c. die Zahnleistenentwicklung. Am 15. Tag ist die Zahnleiste in den vorderen Bereichen linsen- bis zapfenförmig. Am späten 15. bzw. 16. Tag beginnt auf großen Strecken die Papillenbildung. Bei der Beurteilung dieser frühen Zahnentwicklungsvorgänge ist, wie von PETERS und STRASSBURG beschrieben, auch von uns ein kontinuierliches Reifungsgefälle von medial nach lateral beobachtet worden.

Sämtliche in der Literatur angegebenen Arbeiten beruhen auf lichtmikroskopischen Untersuchungen. Eingehende elektronenmikroskopische Untersuchungen über die früheste Entwicklung der Zahnleiste liegen nach unserer Kenntnis nicht vor.

Durch die besseren Präparationsmethoden und das höhere Auflösungsvermögen der elektronenmikroskopischen Technik ist es möglich, zu den ungelösten Problemen der Zahnentwicklung morphologisch Stellung zu nehmen. Das wesentliche Problem ist seit Beginn der Beschäftigung mit der frühen Zahnentwicklung die schon weiter oben besprochene Frage nach der prägenden Rolle des Epithels oder aber des Bindegewebes bei der Auslösung der Proliferation und bei der Prägung der Proliferationsrichtung. Die Beantwortung dieser Frage wird durch die inzwischen erarbeiteten Kenntnisse über die Feinstruktur von proliferierenden Epithelien

erleichtert (Lit. siehe MERKER, 1964). Es können jetzt auf Grund morphologischer Kriterien klare Aussagen gemacht werden, ob es sich um mitotisch ruhende, proliferativ aktive, oder differenzierte Epithelzellen handelt. Darüber hinaus gelingt es, im Elektronenmikroskop die Epithel-Bindegewebsgrenze genauer darzustellen und damit Aussagen über den Mechanismus des Epithelwachstums in das Bindegewebe hinein zu machen. Von wesentlicher Bedeutung ist dabei natürlich die Basalmembran, deren chem. Aufbau, Struktur und Funktion in letzter Zeit in vielen Punkten aufgeklärt werden konnte (ASHWORTH et al., 1961; v.BRUCHHAUSEN und MERKER, 1965, 1967; CHOW und DRUMMOND, 1969; GECKLE und MERKER, 1966; KUPFER und GEYER, 1968; LEE et al., 1969; PIERCE und NAKANE, 1969; WOODS und SMITHS, 1969). Sollte aber dem Bindegewebe eine ausschlaggebende Rolle bei der Einleitung des gerichteten epithelialen Wachstums zukommen, etwa im Sinne einer Bildung induktiver Substanzen oder lytischer Enzyme, so müssen auch diese Funktionen im Elektronenmikroskop erfaßbar sein. Das morphologische Substrat der Synthese von Substanzen, die in Bindegewebszellen gebildet werden, z.B. Mucopolysaccharide, Kollagen, Elastin, konnte inzwischen erarbeitet werden (MERKER, 1961, ROHR, 1965; ROSS und BENDITT, 1964; SCHWARZ, 1964).

Es ist daher notwendig, das elektronenmikroskopische Bild der frühen Zahnentwicklung zunächst beschreibend darzustellen, um dann auf dem Boden der geschilderten Vorarbeiten erneut zu den noch ungelösten Problemen dieser Vorgänge Stellung zu nehmen. Da außerdem die Feinstruktur des malignen Wachstums elektronen-

mikroskopisch bekannt ist, bietet sich der interessante Vergleich zwischen beiden Vorgängen an (physiologisches Epithelwachstum - malignes Wachstum), die in einigen Stadien zweifellos Gemeinsamkeiten aufweisen. Es sollen deshalb in dieser Arbeit die Epithel-Bindegewebsgrenzen elektronenmikroskopisch an der Ratte dargestellt werden, um zu dem Problemkreis erneut Stellung zu nehmen. Die Ratte wurde als Versuchstier gewählt, da der untersuchte Stamm in Zukunft zu teratologischen Zwecken im Rahmen des Sonderforschungsbereiches "Embryonalpharmakologie" benutzt werden soll.

MATERIAL UND METHODE

Für diese Versuchsreihen verwendeten wir einen eigenen Ratteninzuchtstamm, der aus einem WISTAR-Stamm herausgezüchtet wurde (STAMM FW 68). Die Tiere wurden in einem voll Temperatur- und Feuchtigkeits-geregelten Raum gehalten. Der Tag- und Nachtrhythmus war durch künstliche Beleuchtung umgekehrt. Dadurch gelang eine genauere und sichere Feststellung der Begattung, die zwischen 7³⁰ und 9³⁰ Uhr durchgeführt wurde. Für diesen Zeitpunkt wurden weibliche Tiere im Proöstrus ausgewählt, die dann zwei Stunden später auf das Vorkommen von Spermien im Vaginalsekret untersucht wurden. Aus einer größeren Reihe von Embryonen verschiedener Reifungsstadien benützten wir für diese Arbeit im wesentlichen Embryonen des 15., des frühen und späten 16. und des frühen und späten 17. Tages. Die Föten wurden zunächst in toto in einer 2%igen Glutaraldehydlösung mit 0,1 M Phosphatpuffer (pH 7,2) eingebracht und in dieser Lösung weiter präpariert. Dazu mußten mit einem horizontalen Schnitt etwa in Höhe des Auges parallel zum Verlauf des Oberkiefers die Hirnbläschen entfernt werden. In der gleichen Verlaufsrichtung wurde dann ein Schnitt dicht unterhalb des Unterkiefers geführt. Die so erhaltenen flachen Platten mit beiden Kiefern wurden nach zwei Stunden in Pufferlösung gewaschen und für eine Stunde in 1%iger OsO_4 -Lösung in Phosphatpuffer fixiert. Nach Entwässerung in der Acetonreihe erfolgte die Einbettung der Präparate in Mikropal (Ferak. Berlin). Da die Scheiben zu groß für die übliche Kapseleinbettung sind, wählten wir die sogenannte Flacheinbettung in Petri-

schalen. Dazu wurde eine Petrischale etwa 5 mm hoch mit Mikropal ausgegossen und anschließend gehärtet. Darauf wurden dann die einzelnen Scheiben gelegt und erneut mit Mikropal ausgegossen. Eine genaue Justierung der Schnittrichtung ist dadurch möglich. Zur Bestimmung der geeigneten Stellen mußten vor Anfertigung der Dünnschnitte sogenannte Semidickschnitte hergestellt werden. Wir benutzten dazu ein Porter-Blum Mikrotom mit Handbetrieb, übertrugen die etwa $1/2 - 1 \mu$ dicken Schnitte mittels Platinösen auf Objektträger und färbten in einer 1%igen wäßrigen Giemsa-Lösung mit Boraxzusatz.

Die elektronenmikroskopischen Schnitte wurden mit LKB-Ultratomen hergestellt, auf Einlochblenden übertragen, mit Uranylacetat und Bleiacetat kontrastiert und mit Siemens Elmiskopen I und Ia untersucht. Die Primärvergrößerung der belichteten Platten betrug 1500 - 30000. Die Auswertung erfolgte auf positiven Papierabzügen nach erneuter $3 \frac{1}{2}$ -facher Vergrößerung.

BEFUNDE

Das Mundhöhlenepithel des 15. Tages ist zwei- bis vierschichtig. Es ist auf einer deutlich sichtbaren Basalmembran verankert, die als 200 - 300 Å dickes Band in einem Abstand von 300 Å parallel zu den basalen Membranen der Epithelzellen zieht. Während die Zellen der unteren Schichten eine kubische bis polygonale Gestalt haben, findet sich oberflächlich eine Lage flach ausgebreiteter Zellen, die gewisse Ähnlichkeit mit dem Periderm der Außenhaut haben. Ihr charakterliches Merkmal sind fingerförmige Fortsätze, die in unregelmäßigen Abständen von der äußeren Zellmembran abgehen. Der Verlauf der Zellmembran der basalen Zellen wechselt außerordentlich stark. Man findet hier relativ glatte Strecken, undulierende Abschnitte, aber auch Fortsätze, die in das Cytoplasma benachbarter Zellen hineinragen oder sich mit entsprechenden Fortsätzen anderer Zellen verzahnen. Die Interzellularräume sind deutlich vorhanden, im Bereich der oberen Schicht und im basalen Bereich der unteren Schicht fehlen sie jedoch stellenweise. Hier stoßen die Zellen dicht aneinander und werden entweder nur durch den üblichen 150 - 200 Å breiten Raum getrennt oder stehen durch Zonulae occludentes (Tight-Junction) in Kontakt. An diesen Stellen verschwindet der Interzellularspalt und die äußeren Lamellen der Zellmembran verschmelzen zu einer einheitlichen Linie. Einzelne Desmosome finden sich an den Berührungsstellen von Fortsätzen benachbarter Zellen. Diese Kontaktstellen sind gekennzeichnet durch eine Verdickung und Verdichtung der inneren Lamelle der Zellmembran, in die feine Filamente aus dem Cytoplasma einstrahlen können/

und eine Verdichtung des Interzellularspaltes.

Im Cytoplasma überwiegen gruppiert angeordnete freie Ribosomen. Es handelt sich dabei um 150 - 200 Å dicke Granula, die man in gruppierter Form auch als Polysomen bezeichnet. Daneben finden sich zahlreiche längsovale Mitochondrien vom Crista-Typ mit normaler Matrixdichte. DNS-Fäden lassen sich in Matrix-freien Bezirken darstellen. Die oberflächliche, flache Zellschicht enthält meist etwas weniger Mitochondrien als die übrige Schicht. In geringerer Zahl kommen kurze Membran-begrenzte Hohlräume des endoplasmatischen Retikulums mit Ribosomenbesatz (rauhes e.R.), kleine Fetttropfen und kleine Glykogen-depots vor, die aus etwa 350 Å großen elektronendichten Granula bestehen.

In den nächsten Tagen verändert sich das Bild des Epithelverbandes am Ober- und Unterkiefer in der Nähe der Zahnkeimbildung nicht wesentlich. Allerdings nehmen die Glykogeneinlagerungen an Zahl und Größe zu, ebenso auch Zahl und Größe der Desmosomen.

Bei der morphologischen Beurteilung des Beginns der Zahnleistenbildung muß berücksichtigt werden, daß ein deutlicher medio-lateraler Reifungsgradient vorhanden ist. In den vorderen Abschnitten (medial) ist die Entwicklung meistens weiter fortgeschritten als in den hinteren (lateral). Dadurch ist man bei der Beurteilung dieser Vorgänge nicht unbedingt auf die lückenlose Untersuchung aufeinanderfolgender Zeitstadien angewiesen. Schon bei einem einzelnen Embryo lassen sich bei konsequenter Aufarbeitung des Materials verschieden weite Entwicklungsstadien darstellen. Wir haben sowohl derartige Reifungsunter-

schiede der Zahnentwicklung an einem Embryo als an Embryonen von verschiedenem Alter (15. - 17. Tag) untersucht. Im folgenden soll deshalb nicht mehr auf Zeitpunkt und Schnittebene eingegangen, sondern versucht werden, die verschiedenen Momentbefunde in einer dynamischen Entwicklungsreihe zu erarbeiten.

Zu Beginn der Zahnleistenentwicklung läßt sich im Lichtmikroskop neben der klassischen Epithelverdickung eine Vermehrung, Vergrößerung und damit dichtere Packung der Mesenchymzellen beobachten. Diese Verhältnisse kommen besonders klar in den sogenannten Semidickschnitten nach Mikropaleinbettung und Giemsa-Färbung zum Ausdruck. In der weiteren Entwicklung wird aus der im Querschnitt linsenförmigen Epithelverdickung die typisch lang gestreckte Zahnleiste, die ebenfalls besonders an der Spitze von einer Mesenchymverdichtung umgeben ist.

Im elektronenmikroskopischen Bild ändert sich im Beginn der Epithelverdickung im cytologischen Bereich nichts Wesentliches. In zwei linsenförmigen Epithelverdickungen fanden sich jedoch große Glykogenplaques; die Glykogenmenge schien die Ablagerung der Nachbarschaft an Ausdehnung zu übertreffen. Mit der Epithelverdickung ändert sich auch die Form der Zelle. Während zur Oberfläche hin noch eine Periderm-ähnliche Schicht gefunden werden kann, nehmen die Basalzellen eine zylindrische Form an. Der größte Teil der Zellen zwischen diesen beiden Schichten ist kubisch oder polygonal. Auffällig ist auch das Verschwinden der Interzellularräume in diesem frühen Stadium. Während, wie beschrieben, im normalen Oberflächenepithel der primären

Mundhöhle weite Interzellularräume vorkommen, die durch verzahnende Fortsätze überbrückt werden, ändern sich jetzt an diesen Stellen die Kontaktverhältnisse deutlich. Die Fortsätze werden verkürzt, die Verzahnungen verschwinden ebenso wie die Interzellularräume, und die Membranen der benachbarten Zellen laufen auf weiten Strecken in einem Abstand von etwa $200 \text{ \AA}$ parallel zueinander. Die Zahl der Desmosomen ist eher verringert, einzelne "tight-junction" kommen vor. Die Basalmembran verläuft kontinuierlich ohne Veränderungen in unserem Auflösungsbereich unterhalb dieser Epithelverdickung. Eindrucksvoll ist aber das Verhalten der Mesenchymzellen an diesen Stellen. Zunächst läßt sich schon aus dem elektronenmikroskopischen Bild eine Vermehrung der Mitosen ablesen, obwohl diese Technik wegen der geringen Dicke und Größe der Schnitte für derartige Untersuchungen schlecht geeignet ist. Die Zellen sind hier im Gegensatz zum normalen embryonalen Mesenchym in der Umgebung der Zahnleiste dicht gepackt und nähern sich sogar auf längeren Strecken bis auf die typische Entfernung von $200 \text{ \AA}$. Jedoch konnten niemals mit Sicherheit Desmosomen oder Zonulae occludentes gefunden werden. Neben der Verteilungsdichte unterscheiden sich die knospennahen Mesenchymzellen von den Zellen aus der weiteren Umgebung durch ihre Form und ihre cytoplasmatische Feinstruktur. Die Zellen in Epithelnähe sind plumper und weisen eine geringere Kern-Plasma-Relation auf. Ihr Gehalt an Zellorganellen ist deutlich höher, das gilt für die Mitochondrien, die freien Ribosomen, vesikuläre Strukturen und auch für die Ausdehnung des Golgi-Apparates. Am auffälligsten jedoch ist die Vermehrung des Membran-begrenzten Hohlraumsystems mit Ribosomen-

besatz, dem sogenannten rauhen endoplasmatischen Retikulum.

Während sich die Mesenchymkappe um den proliferierenden Epithelkeim auf Grund der Packungsdichte und der beschriebenen cytologischen Merkmale deutlich hervorhebt, muß zusätzlich noch auf die eigentümliche Grenzschicht zwischen Mesenchym und epithelialer Basalmembran hingewiesen werden. Hier bleibt ein Raum von etwa 2μ Breite frei von größeren Zellfortsätzen oder kernnahen Zellbezirken. Dafür ist er aber von kleinen, schlanken, etwa $0,1\mu$ breiten Fortsätzen der epithelnahen Mesenchymzellen ausgefüllt. Diese Fortsätze haben einen unregelmäßigen Verlauf, umschlingen sich teilweise und können so in einer Schnittebene unter verschiedenen Winkeln getroffen werden. Es entstehen auf diese Weise runde, ovale oder langgestreckte, membranbegrenzte Strukturen, die keine elektronenmikroskopisch sichtbaren, cytoplasmatischen Strukturen enthalten. In diesem Bereich, aber auch zwischen den Zellen der übrigen Mesenchymknospe, lassen sich keine Strukturen im Interzellularraum, z.B. Fibrillen, nachweisen.

In bestimmten Abständen finden sich in der Nähe der Zahnleiste Nervenanlagen, die senkrecht aus dem Bindegewebe auf das Epithel hin zuziehen. In diesen Anlagen lassen sich bereits deutlich Axone und Hüllzellen unterscheiden. Die Hüllzelle umfaßt scheidenartig, doch meistens noch nicht kontinuierlich, ein Bündel von 5 - 100 Axonen. Die Axone berühren sich, jedoch sind noch zwickelartige Interzellularräume erhalten. Eine Aufgliederung des Axonbündels in Einzelaxone ist noch nicht zu beobachten.

In der Umgebung der Epithelproliferation und Mesenchymverdichtung kommen zahlreiche Kapillaren vor. Es handelt sich um Gefäße mit einem kontinuierlichen Epithel, einer kontinuierlichen, wenn auch schwach ausgeprägten Basalmembran und vereinzelt Pericyten. Das Endothel ist häufig dick und enthält zahlreiche Zellorganellen. Dieses Verhalten spricht für ein noch ablaufendes Gefäßwachstum.

Im weiteren Verlauf der Zahnleistenbildung ändern sich die morphologischen Verhältnisse nur unwesentlich. An den Epithelzellen der Zahnleiste ist kein Glykogen mehr nachzuweisen. Nur in den zwei oberflächigen Schichten und in den Nachbarbezirken des Mundepithels finden sich noch derartige Glykogenplaques. Das charakteristische Zeichen des elektronenmikroskopischen Bildes dieser Zellen der Zahnleiste ist immer noch die in großer Zahl vorkommenden einzelnen oder gruppierten freien Ribosomen. Die Zahl der übrigen Zellorganellen (Mitochondrien und endoplasmatisches Retikulum) ist immer noch sehr gering. Verändert haben sich jedoch die Größe der Interzellularräume im Bereich dicht unterhalb des Oberflächenepithels. Sie werden hier deutlich weiter und ähneln damit den Verhältnissen im übrigen Mundhöhlenepithel.

Eine Basalmembran ist in allen bisher untersuchten Reifungsstadien und Abschnitten der Zahnleiste elektronenmikroskopisch nachzuweisen. Sie verläuft auf weiten Strecken kontinuierlich. Es finden sich jedoch vereinzelt kleine plumpe Fortsätze der peripheren Epithelzellen, die die Basalmembran durchstoßen und freien Kontakt zum mesenchymalen Interzellularraum

haben. Sie enthalten neben einigen Filamenten und kleinen Vesikeln keine typischen Zellorganellen. Die Mesenchymkappe, die mit dicht gepackten Bindegewebszellen die vorwärtsdrängende Zahnleiste umfaßt, ist bis zur Zahnglockenbildung noch deutlich nachweisbar. Auch der subepitheliale Bereich mit vielen kleinen Fortsätzen bleibt bis zu diesem Stadium deutlich erhalten. Während in der Umgebung zunehmend Bindegewebsstrukturen (Filamente und Fibrillen) in den Interzellularraum eingelagert werden, bleibt der Interzellularraum zwischen den Zellen der Mesenchymkappe weitgehend leer. Diese Zellen enthalten jedoch ebenfalls zahlreiche Profile des rauhen endoplasmatischen Retikulums als Zeichen einer sekretorischen Aktivität. Auf das Verhalten der Gefäße und Nerven in den späteren Entwicklungsstadien soll nicht näher eingegangen werden.

Kurz zusammengefaßt läßt sich sagen, daß bei den Gefäßen eine Verdickung der Wand in Richtung Arterie oder Vene charakteristisch ist, bei den Nerven eine Aufgliederung der Axonbündel und eine Myelinbildung.

DISKUSSION

Zahnleistenepithel

Das Epithel der Zahnleiste unterscheidet sich im untersuchten Zeitraum, besonders aber ab 17. Tag deutlich vom übrigen Epithel der Mundhöhle. Das Epithel der Mundhöhle und im besonders ausgeprägten Maße das Epithel der äußeren Haut zeigen im elektronenmikroskopischen Bild eine deutliche Differenzierung der Zelloberfläche und des Kontaktverhaltens (tight-junction, Desmosomenvermehrung, weite Interzellularräume, Fortsatz-Mikrovilli-Bildung) (BONNEVILLE, 1968; Stein, 1969; WOLFF, 1967; HASHIMOTO et al., 1967; DODSON, 1966). Außerdem ist ein auffälliges Charakteristikum dieser mehrschichtigen, aber noch nicht verhornten Epithelverbände die Einlagerung von Glykogen. Das proliferierende Epithel der Zahnleiste dagegen läßt Glykogeneinlagerungen vermissen, zeigt weniger Fortsätze, Interzellularräume und Kontaktstellen und enthält mehr freie Ribosomen. Die Bedeutung der Glykogeneinlagerungen ist noch nicht sicher festgelegt. PATZELT (1954) hat bereits auf das umgekehrte Verhalten von Verhornung und Glykogeneinlagerung hingewiesen. Das klassische Beispiel für diese Verhältnisse stellt der Genitaltrakt von kleinen Nagern und vom Menschen dar, wo in den zur Verhornung neigenden Epithelzellen der Vagina selten, in dem fast nie verhornten Epithel der Portio dagegen reichlich Glykogen zu finden ist (CARSTEN et al., 1962, MERKER, 1964; EDDY und WALKER, 1969; GRUBB et al., 1969; JAEGER, 1969; NORUM et al., 1969). Nach dem elektronenmikroskopischen Bild läßt sich eine

Ähnlichkeit zwischen verhorntem Epithel und proliferiertem Epithel der Zahnleiste darstellen: In beiden Fällen finden sich zahlreiche freie Ribosomen im Cytoplasma. Im verhornenden Epithel sind sie an der Keratinsynthese beteiligt, in den Epithelzellen der Zahnleiste dagegen an der Synthese der Struktur- und Enzymproteine, deren Vorhandensein für eine schnelle Teilungsrate Voraussetzung ist (BIRBECK und MERCER, 1957, 1961). Der Gedanke liegt deshalb nahe, daß in den ribosomenreichen Zellen kein Glykogen eingelagert wird, da seine Vorstufen und seine Energie bei der Proteinsynthese verbraucht werden. Der Reichtum an Ribosomen ist typisch für alle schnell wachsenden Gewebe und deshalb nicht spezifisch für das Epithel der Zahnleiste (BERNHARD, 1961). Nach unserer heutigen Kenntnis ist die Mitose, die wir gehäuft in der Zahnleiste finden, nur der Endpunkt einer langen Entwicklung. In der Interphase werden viele der zum Zellaufbau notwendigen Substanzen verdoppelt: Nicht nur das DNS der Chromosomen, sondern auch viele Zellorganellen, besonders die Mitochondrien, und damit auch ihre chemischen Bestandteile. Der Ribosomenreichtum in den Zellen der von uns untersuchten Gewebe war deshalb durchaus zu erwarten und durch die hohe Syntheserate der Eiweiße, die für die Zelle selbst bestimmt sind, zu erklären.

Die Ausprägung von Zellfortsätzen und Mikrovilli, sowie die Vermehrung von Desmosomen und das Vorhandensein von Tight-Junction stellt zweifellos ein morphologisches Differenzierungsmerkmal dar (FAWCETT, 1958), in typischer Weise ausgeprägt in der Epidermis (Periderm), zu einem geringeren Teil im Epithel der Mundhöhle von Embryonen. Das Fehlen derartiger Differen-

zierungskennzeichen in der Zahnleiste bestätigt die Unmöglichkeit eines gemeinsamen Vorkommens von starker Proliferation und Differenzierung. Offenbar können nur dann die DNS-Fäden der Chromosomen redupliziert werden, wenn die für die Differenzierung verantwortlichen Genabschnitte blockiert sind (FLICKINGER, 1962).

Die große Kern-Plasma-Relation und die Größe des aufgelockerten Nucleolus in den Kernen der Zahnleiste sprechen in Analogie zu anderen Untersuchungen an Zellen mit einer hohen Eiweiß-Synthese-Rate für

1. eine Entknäuelung der Chromosomen, die eine Voraussetzung der DNS-Duplikation ist, und
2. für eine ausgeprägte RNS-Synthese, zumindest aber eines RNS-Transportes via Nucleolus.

Das Fehlen der Differenzierungsmerkmale an der Oberfläche ist deshalb ebenso wie diese Kernmerkmale typisch für schnellwachsende Gewebe und neben dem Ribosomenreichtum auch ein Kennzeichen maligner Tumorzellen (BERNHARD, 1962; MERKER und KÖRTGE, 1966). Neben einer funktionellen Ähnlichkeit zwischen Zahnleistenepithel und epithelialen Malignomen - beide wachsen in das Bindegewebe hinein - besteht also auch auf Grund der geschilderten Merkmale eine cytologische Ähnlichkeit. Weitere Ähnlichkeiten und Unterschiede sollen bei der Diskussion des Basalmembranproblems und der Bedeutung der Mesenchymkappe besprochen werden. Über die Mechanismen und Ursachen, die die Richtung und das Ausmaß der Epithelproliferation prägen, ist noch nichts bekannt. Auch morphologisch lassen sich aus der Feinstruktur der Epithelzellen keine Schlüsse zur Lösung dieser Probleme ziehen. Das Epithel

ist bis auf die oberflächlichen Schichten mit peridermähnlichem Anteil im elektronenmikroskopischen Bild relativ gleichmäßig strukturiert.

Basalmembran

Auf Grund der bisher veröffentlichten Befunde tritt die Basalmembran während der Ontogenese außerordentlich früh in Erscheinung. KLÖPPEL (1969) und LOW (1966) konnten zeigen, daß beim Hühnchenembryo unter dem Ektoderm und um die Chorda bereits dann eine Basalmembran vorhanden ist, wenn der Schluß des Neuralrohres noch nicht vollendet ist und die mesodermalen Strukturen noch nicht angelegt sind. MERKER (1969) konnte diese Beobachtungen an der Ratte bestätigen; er fand bereits am 8. Tag eine typische bindegewebige Verdichtung unter dem visceralen und parietalen Entoderm. In dem von uns untersuchten Zeitraum ist deshalb ebenfalls unter dem Mundhöhlenepithel eine bereits voll ausgebildete Basalmembran vorhanden. Diese Basalmembran zeigt während der Proliferation der Zahnleiste in das Bindegewebe hinein keine Veränderungen in unserem Auflösungsbereich. Das bedeutet also, daß sich ihre Oberfläche ständig vergrößert, die Notwendigkeit einer heftigen Neubildung von Basalmembranmaterial. Auf diesem Verhalten beruht ein wesentlicher Unterschied zu malignem Wachstum. Hier wird in den frühen Stadien der Invasion die Basalmembran durch zahlreiche Fortsätze basaler Epithelzellen durchstoßen und fehlt in fortgeschrittenen Stadien ganz (BUSCH, 1968; FREI, 1962; FRITHIOF, 1969). Dieser Unterschied rückt die Basalmembran in das Zentrum des Interesses bei der morphologischen Deutung

malignen Wachstums. Das Fehlen der Basalmembran bei Malignomen kann nach Studium der Literatur auf 4 verschiedene Arten erklärt werden (BUSCH, 1968):

1. Das maligne Wachstum ist so schnell, daß die Neubildung von Basalmembranmaterial nicht Schritt hält.
2. Diese Insuffizienz wird durch die aktiven Bewegungsvorgänge der peripher bzw. basal liegenden Tumorzellen noch vergrößert.
3. Die Epithelzellen beteiligen sich am Aufbau der Basalmembran. Durch ihre mangelnde Differenzierung verlieren sie diese Fähigkeit.
4. Die Basalmembran ist das morphologische Substrat einer quasi Antigen-antikörper-Reaktion zwischen Bindegewebe und Epithel. Ihr Vorhandensein und damit das Vorhandensein von Epithelantikörpern spielen eine wesentliche Rolle zur Erzwingung eines sozialen Verhaltens des Epithels. Die antigenen Eigenschaften können durch mangelnde Differenzierung beim Malignom ebenfalls fehlen.

Ungeklärt ist die Frage, welche Zellen für die Basalmembranbildung verantwortlich zu machen sind. Zweifellos sprechen viele Befunde für eine starke mesenchymale Beteiligung an diesem Vorgang. Darauf soll bei der Besprechung der Bindegewebszellen noch näher eingegangen werden. Eine gewisse Rolle muß aber auch dem Epithel zugestanden werden. Welche der verschiedenen Substanzen, aus denen die Basalmembran aufgebaut ist, hier gebildet werden, läßt sich jedoch ebenfalls nicht sicher nachweisen. Im wesentlichen müssen 4 Substanzgruppen berücksichtigt werden:

1. Kollagen
2. Nichtkollagenes Eiweiß
3. Mucopolysaccharide
4. Lipide (auch Glycolipide).

Über das morphologische Äquivalent der Synthese der ersten 3 Stoffe liegen schon einige Befunde vor (JAMILSON und PALADE, 1967; SCHWARZ, 1964; ROHR, 1965). Sowohl Proteine als auch die Mucopolysaccharid-Proteinkomplexe werden an den Ribosomen des rauhen endoplasmatischen Retikulums gebildet und über einen gut ausgeprägten Golgi-Apparat nach außen sezerniert. Solche endoplasmatischen Retikulum-Strukturen und auch ein Golgi-Apparat lassen sich, wenn auch vereinzelt, in Epithelzellen nachweisen. Eine Synthese von Basalmembran-Bausteinen wäre deshalb vom morphologischen Standpunkt aus möglich. Interessant ist in diesem Zusammenhang die Untersuchung von SALPETER und SINGER (1960) und von KALLMAN und GROBSTEIN (1965), die einen Prolineinbau im Epithel nachweisen konnten. Der Einbau dieser Aminosäure soll ein Kennzeichen der Kollagensynthese sein. - Die Morphologie der Lipidsynthese ist noch nicht so genau bekannt.

Mesenchymkappe

Einen interessanten Befund stellt das Verhalten der mesenchymalen Zellen in der Umgebung der Epithelproliferation dar. Die funktionelle Bedeutung ist noch unbekannt. Es handelt sich sicher nicht um ein passives Zusammendrängen der Bindegewebszellen durch den Wachstumsdruck des Epithels. Erstens finden wir derartige Zellkonzentrationen bereits vor einer ausgeprägten Zapfenbildung und zweitens kommen im elektronenmikroskopischen Bild, obwohl diese Methode sehr wenig dafür geeignet ist, zahlreiche Mitosen vor. Bei der Besprechung dieses Befundes sollte deshalb davon ausgegangen werden, daß hier eine

echte Zellvermehrung vorliegt. Gegen eine passive Verhaltensweise spricht auch das elektronenmikroskopische Bild der Zellen. Sie bestehen aus einem größeren Cytoplasmaanteil als die typischen mesenchymalen Zellen der weiteren Umgebung und enthalten zahlreiche Hohlräume des rauhen endoplasmatischen Retikulums. Sie entsprechen damit dem Bild proteinsynthetisierender Zellen. Die Kenntnis der chemischen Zusammensetzung des Sekretionsproduktes würde sicher Aussagen über die Funktion dieser Mesenchymkappe erlauben. Nach unserem heutigen Wissensstand könnten 3 Möglichkeiten diskutiert werden. Zunächst muß man an die bereits oben besprochene Beteiligung bei der Basalmembranbildung gedacht werden. Das schnelle Wachstum der Epithelleiste erfordert, um die Basalmembranumhüllung kontinuierlich zu erhalten, sicher die Synthesekapazität vieler Zellen. Die Synthese von anderen bindegewebigen Interzellularstrukturen (Filamente und Fibrillen) braucht nicht berücksichtigt zu werden, da im Bereich der Mesenchymkappe solche Strukturen nicht gefunden werden. Dagegen sollte aber zweitens an die Produktion von Mucopolysaccharid-Proteinkomplexen gedacht werden. Hier kämen besonders Hyaluronsäure in Frage. Diese Substanz ist besonders interessant, da sie einen proliferationsstimulierenden Einfluß auf das Epithel ausüben soll (MERCER, 1961; MEYER, 1960; MONTAGNA et al., 1951; MOORE et al., 1960). Diese Deutung würde dem Bindegewebe die primäre Rolle von Wachstumsvorgängen des Epithels zuweisen. Zweifellos sollten hier noch genauere histochemische und autoradiographische Untersuchungen durchgeführt werden. Unsere Befunde an der Zahnleiste lassen dafür diese Gewebe besonders geeignet erscheinen. Als letzte Möglichkeit müßte zweifellos die Be-

teilung der Mesenchymkappe an der Auflockerung des Interzellularraumes diskutiert werden, in den die Zahnleiste hineinwächst. Das könnte einmal durch Proteasen, zum anderen aber auch durch Enzyme geschehen, die Mucopolysaccharide depolymerisieren und/oder die Mucopolysaccharide von Kollagen oder anderen Proteinen abspalten. Vielleicht ist in diesem Sinne auch das Vorkommen der zahlreichen kleinen Fortsätze unterhalb der Basalmembran zu deuten. Sie könnten Wegbereiter des wachsenden Epithels sein.

In diesem Zusammenhang ist wiederum das Verhalten des Bindegewebes in der Umgebung von malignen Wachstum interessant. Auch hier finden wir eine Vermehrung der Bindegewebszellen und die morphologischen Zeichen einer Aktivitätssteigerung (BUSCH, 1968; MERKER et al., 1967). Dieses Verhalten wird aber mit einer Abwehrreaktion des Organismus erklärt. Die Zellen sollen bindegewebige Interzellularsubstanzen bilden, um den malignen Prozeß abzukapseln. Es erhebt sich auf Grund unserer Befunde am normal proliferierenden Epithel der Zahnleiste die Frage, ob diese Deutung richtig ist. Gegen diese Vorstellung sprechen auch Untersuchungen an der Haut kleiner Laboratoriumstiere nach Pinselung von karzinogenen Substanzen. Bevor morphologische Epithelveränderungen nachzuweisen sind, lassen sich eine Vermehrung und Aktivitätssteigerung der subepidermalen Bindegewebszellen und eine Veränderung der bindegewebigen Interzellularsubstanz darstellen. Diese Überlegungen zeigen, daß normale Vorgänge während der embryonalen Entwicklung noch viel zu wenig zur Deutung und Definition pathologischer Vorgänge beim Erwachsenen herangezogen werden.

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden Zahnanlagen von Rattenembryonen des 15., des frühen und späten 16. und des frühen und späten 17. Tages elektronenmikroskopisch untersucht.

Das Mundhöhlenepithel des 15. Tages ist 2 - 4 schichtig. Die Zellen der Oberfläche zeigen fingerförmige Fortsätze. Interzellularräume sind im mittleren Bereich des Epithels ausgeprägt vorhanden. In der oberen und unteren Schicht finden wir eine enge Zusammenlagerung der Zellen mit einzelnen Kontaktstellen (Zonulae occludentes, tight-junction).

Im Cytoplasma überwiegen freie Ribosomen und Mitochondrien vom Crista-Typ. Kleine Fetttropfen und Glykogeneinlagerungen sowie ein rauhes endoplasmatisches Retikulum sind vereinzelt zu beobachten. Zunehmend lagern sich Glykogenplaques in das Epithel der Mundhöhle ab. Mit der Epithelverdickung ändern sich die Zellformen und die Interzellularräume verschwinden. Im Cytoplasma überwiegen jetzt freie Polysomen, Glykogenplaques sind nicht mehr nachweisbar.

In allen von uns untersuchten Reifungsstadien ist kontinuierlich eine Basalmembran elektronenmikroskopisch nachzuweisen. Vereinzelt durchstoßen kleine Fortsätze der basalen Membran der Epithelzellen die Basalmembran und stehen in freiem Kontakt mit den Mesenchymzellen.

Bereits um die angedeuteten Epithelverdickungen am Beginn der Zahnleistenentwicklung findet sich eine Anhäufung von Mesenchymzellen (Mesenchymkappe), die bis zur Zahnglockenbildung

nachweisbar ist. Diese Zellen enthalten reichlich rauhes endoplasmatisches Retikulum und sezernieren deshalb Protein.

Es werden die Bedeutung dieser Mesenchymverdichtung und der Basalmembran für die Epithelproliferation und die cytologischen Befunde während der Proliferation diskutiert.

L I T E R A T U R

- ASHWORTH, C.T.;
V.A. STEMBRIDGE and
F.I. LUIBEL
A study of basement membranes of normal epithelium, carcinoma in situ, and invasive carcinoma of uterine cervix utilizing electron microscopy and histochemical methods.
Acta Cytol. 5, 369-383 (1961)
- BERNHARD, W.
Elektronenmikroskopischer Beitrag zum Studium der Kanzerisierung und malignen Zustände der Zelle.
V h.Dtsch.Ges.Pathol. 45, 8-37 (1961)
- BIRBECK, M.C.S. and
E.H. MERCER
Cytology of cells which synthesize protein.
Nature 189, 558 (1961)
- BONNEVILLE, M.A.
Observations on epidermal differentiation in the femal rat.
Am.J.Anat. 123, 147-172 (1968)
- v.BRUCHHAUSEN, F. und
H.J. MERKER
Gewinnung und morphologische Charakterisierung einer Basalmembranfraktion aus der Nierenrinde der Ratte.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. 251, 1-12 (1965)
- v.BRUCHHAUSEN, F. und
H.J. MERKER
Morphologischer und chemischer Aufbau isolierter Basalmembranen aus der Nierenrinde der Ratte.
Histochemie 1, 90-108 (1967)
- BUSCH, W.
Elektronenmikroskopische Untersuchungen an der Tumor - Bindegewebsgrenze beim Mammacarcinom der Frau.
Virchows Arch. Abt.A. 346, 15-28 (1969)
- CARSTEN, P.M.,
H.J. MERKER und
C. MOSLENER
Elektronenmikroskopische Untersuchungen am menschlichen Portio-epithel.
Arch.Gynaekol. 197, 72-92 (1962)
- CHOW, A.Y.K. and
K.N. DRUMMOND
Incorporation and hydroxylation of proline-3-4- H^3 as an index of glomerular basement membrane synthesis in normal and nephrotoxic nephritic rats.
Laboratory Investigation 20, 213-221 (1969)

- DODSON, I.W. The differentiation of epidermis II. Alternative pathways of differentiation of embryonic chicken epidermis in organ culture. *J.Embryol.exp.Morph.* 17, 107-117 (1967)
- EDDY, E.M. and B.E. WALKER Cytoplasmic fine structure during hormonally controlled differentiations in vaginal epithelium. *The Anatomical Record* 164, 205-212 (1969)
- FAWCETT, D.W. Structural specializations of the cell surface. In: *Frontiers of cytology* (ed. by PALAY) Yale University Press New York 1958, 19-41
- FLICKINGER, R.A. Sequential gene action in protein synthesis and cellular differentiation. *Internat.Rev.Cytol.* 13, 75-98 (1962)
- FREI, I.V. The fine structure of the basement membrane in epidermal tumors. *J.Cell Biol.* 15, 335-342 (1962)
- FRITHIOF, L. Ultrastructure of the basement membrane in normal and hyperplastic human oral epithelium compared with that in preinvasive and invasive carcinoms. *Acta Pathologica et Microbiologica Scandinavica*. Supplement No. 200, 1969
- GEKLE, D. und H.J. MERKER Neue Vorstellungen über Struktur und Funktion der glomerulären Basalmembran der Niere. *Klin.wtschr.* 44, 1217-1224 (1966)
- GLASSTONE, S. Regulative changes in tooth germ grown in tissue culture. *J.Dent.Res.* 6, 1364-1369 (1963)
- GRUBB, C.; M. HACKEMANN and K.R. HILL The ultrastructure of normal squamous epithelium of the human cervix uteri. *J.of Physiol.* 201, 75 (1969)
- HASHIMOTO, K.; B.G. GROSS; R.J. DIBELLA; W.F. LEVER The ultrastructure of the skin of human embryos. *J.invest.Derm.* 47, 317-335 (1966)
- HAY, E.D. and I.P. REVEL Autoradiographic studies of the origin of the basement lamella in amblystoma. *Develop.Biol.* 7, 152-168 (1963)

- JAEGGER, J. Neue licht- und elektronenmikrosko-
pische Untersuchungsbefunde an
Portio- und Vaginalepithel.
Archiv für Gynäkologie 207,
55-57 (1969)
- JAMIESON, J.D. and
G.E. PALADE Intercellular transport of secretory
proteins in the pancreatic exocrine
cells.
J.Cell Biol. 34, 597-613 (1967)
- KALLMAN, F. and
C. GROBSTEIN Source of collagen at epithelio-
mesenchymal interphases during
inductive interaction.
Develop.Biol. 11, 169-183 (1965)
- KEIBEL, F. Normentafel zur Entwicklungs-
geschichte, Rattus norvegicus.
G.Fischer Verlag Jena (1937)
- KLÖPPEL, I. Elektronenmikroskopische Untersuchungen
über den Beginn der Basalmembran- und
Fibrillenbildung im Interellularraum
früher Hühnerembryonen.
Dissertation an der FU Berlin (1969)
- KÖRTGE, P. und
H.J. MERKER Elektronenmikroskopische Untersuchungen
an experimentell erzeugten trans-
plantablen Plasmazelltumoren der Maus.
Morphol.Jb. 111, 74-85 (1967)
- KUPFER, G. und
G. GEYER Histochemische Studien an Basalmem-
branen von einigen Säugetieren.
Acta histochem. 31, 24-35 (1968)
- LECHE, W. Studien über die Entwicklung des
Zahnsystems bei den Säugetieren.
Morphol.Jb. 119 (1892)
- LEE, P.A.;
K. BLASEY;
I.J. GOLDSTEIN;
G.B. PIERCE Basement membrane:
Carbohydrates and x-ray Diffraction.
Exp.Molecule Pathol. 10,
323-330 (1969)
- LOW, F.N. Some observations on interstitial
formed elements in the early chick
embryo.
6.Internat.Congr.for Electron
Microscopy, Kyoto 1966, II, 559-560
- LOW, F.N. The early development of boundary
(basement) membranes in the chick.
Anal.Rec. 154, 379 (1966)
- MERCER, E.H. Keratin and Keratinization.
Pergamon Press, Oxford - London -
New York - Paris 1961

- MERKER, H.J. Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Fibrillogenese in der Haut menschlicher Embryonen. Z.Zellforsch. 53, 411-430 (1961)
- MERKER, H.J. Die Veränderungen der Rattenvagina im Zyklus und unter experimentellen Bedingungen. Habilitationssarbeit, F.U. Berlin 1964
- MERKER, H.J.; A. WOLFF und P. KÖRTGE Elektronenmikroskopische Untersuchungen am Stroma eines transplantierten Plasmazelltumors der Maus. Z.Krebsforsch. 69, 51-59 (1967)
- MEYER, K. Struktur und Biologie der Polysaccharidsulfate im Bindegewebe. In: Struktur und Stoffwechsel des Bindegewebes (Hrsg. HAUSS und LOSSE). G.Thieme-Verlag, Stuttgart 1960, 12-19
- MEYER, W. Das Tiefenwachstum des Epithels bei der Entstehung der Zahnkeime. In: Deutsche Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Bd.5, Heft 6, 369-375 (1938)
- MEYER, W. Normale Histologie und Entwicklungsgeschichte der Zähne des Menschen. Karl-Hanser-Verlag, München 1951
- MEYER, W. Die Zahnentwicklung. In: Die Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde (Hrsg. HÄUPL, SCHUCHARDT und MEYER), Urban und Schwarzenberg Verlag, München/Berlin 1958, 307-346
- MONTAGNA; H.B. CHASE; I.D. MALONE and H.P. MELARAGNO Cyclic changes in polysaccharides of the papilla of the hair follicle. Quart.J.Univ.Sci. 93, 241-245 (1952)
- MOORE, R.D.; J. STEVENSON and M.D. SCHOENBERG The response of connective tissue associates with tumors of the skin. Am.J.Clin.Pathol. 34, 125-130 (1960)
- MUGNIER, A. Embryologie et Développement Bucco-Facial. Julien Prêlat, Paris 1964
- NORUM, M.L.; D.L. MOYER; D.L. TOWNSEND and F.M. HIROSE Ultrastructure changes in normal human ectocervical epithelium immediately following eryosurgery. Lab.Invest. 21, 11-20 (1969)
- ORBAN, B. Entwicklungsgeschichte und Histogenese In: Die Fortschritte der Zahnheilkunde Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1927, 749-791

- ORBAN, B. Entwicklungsgeschichte und Histogenese.
In: Die Fortschritte der Zahnheilkunde.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1929,
771-795
- PATZELT, V. Über Tonofibrillen, Keratohyalin,
Glycogen und Verhornung in der
Epidermis.
Acta Anat. 21, 349-356 (1954)
- PETERS, S. Frühe Differenzierung der Zahnleiste -
Histologische Untersuchungen zur
Morphogenese.
Med.Dissertation Düsseldorf (1967)
- PIERCE, G.B. and
P.K. NAKANE Basement membranes. Synthesis and
deposition in response to cellular
injury.
Lab.Invest. 21, 27-41 (1969)
- PLACKOWA, A. Beitrag zum Studium der Zahnleiste
und der Vorhofsleiste beim Menschen.
In: Dtsch.Zahn-,Mund- und Kieferheil-
kunde 39, 265-272 (1963)
- RÖSE, C. Über die Entwicklung der Zähne des
Menschen.
Archiv f. Mikr.Anat. 38 (1891)
- ROHR, H. Kollagensynthese in ihrer Beziehung
zur submikroskopischen Struktur der
Osteoblasten.
Virchows Arch. 338, 342-354 (1965)
- ROSS, R. and
R.P. BENDITT Wound healing and collagen formation.
J.Cell.Biol. 22, 365-389 (1964)
- PROVENZA, D.V. Oral Histology. Inheritance and
Development.
J.B.Lippincott Company,
Philadelphia 1964
- SALPETER, M.M. and
M. SINGER Differentiation of the submicroscopic
adepidermal membrane during limb
regeneration in adult Triturus, in-
cluding a note on the use of the
term basement membrane.
Anat.Res. 136, 27-39 (1960)
- SCHWARZ, W. Firbillogenese und Bildung der
elastischen Fasern.
Arch.Biol. 75, 369-370 (1964/65)
- STEIN, W. Elektronenmikroskopische Untersuchungen
der embryonalen Rattenhaut.
In Vorbereitung, Dissertation an der
F.U. Berlin

- TONGE, C.H. The establishment of individual odontogenesis areas in human embryos. J.dent.Res. 39, 658 (1960)
- TONGE, C.H. Cell patterns in the differentiating human tooth bud. J.dent.Res. 41, 1261 (1962)
- TONGE, C.H. Advances in dental embryologie. Internat.dent.J. 16, 328-349 (1966)
- WOLF, J. The relation of the periderm to the amniotic epithelium. Folia morphol. 15, 384-391 (1967)
- WOODS, D.A. and
C.J. SMITH Ultrastructure of the dermal-epidermal junction in experimentally induced tumors and human oral lesions. J.of Investigative Dermatol. 52, 295-268 (1969)
- YAMAMURA, S. Study on primary genesis of human tooth. J.Jap.stomat. 11, 16-18 (1962)

B I L D A N H A N G

Abb. 1a - d

Rattenembryo vom 16. Tag abends. Verschiedene Entwicklungsstufen der Zahnleiste bei Rattenembryonen in Semidünnschnitten nach Giemsa-Färbung. Deutliche Vermehrung und Verdichtung der Mesenchymzellen (Mesenchymkappe) mit Mitosen (M). Bei c und d sind Nerven angeschnitten.
Vergrößerung 1 : 560

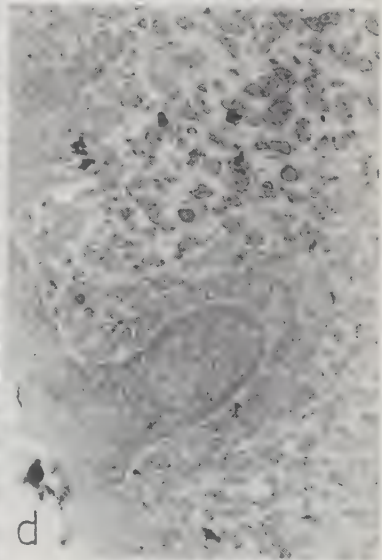
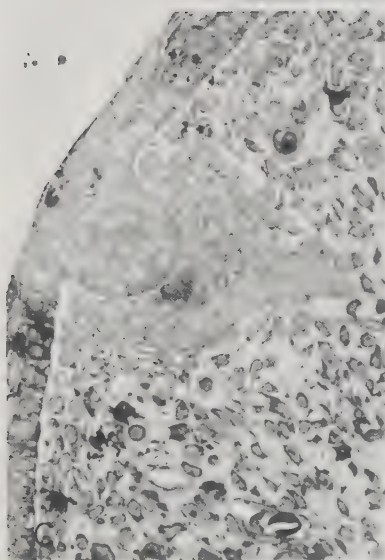
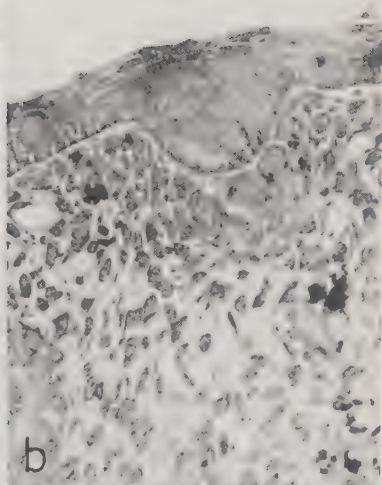


Abb. 2

Mundhöhlenepithel eines 15-tägigen Embryos von der lateralen Seite des Gaumenfortsatzes in 2 - 4 Schichten. Oberflächlich Peridermschicht (P), große Glykogeneinlagerungen (↑), Basalmembran (BM). F = Fibrocyten des subepithelialen Bindegewebes. ICR = weite Interzellularräume.
Vergrößerung 1 : 7000

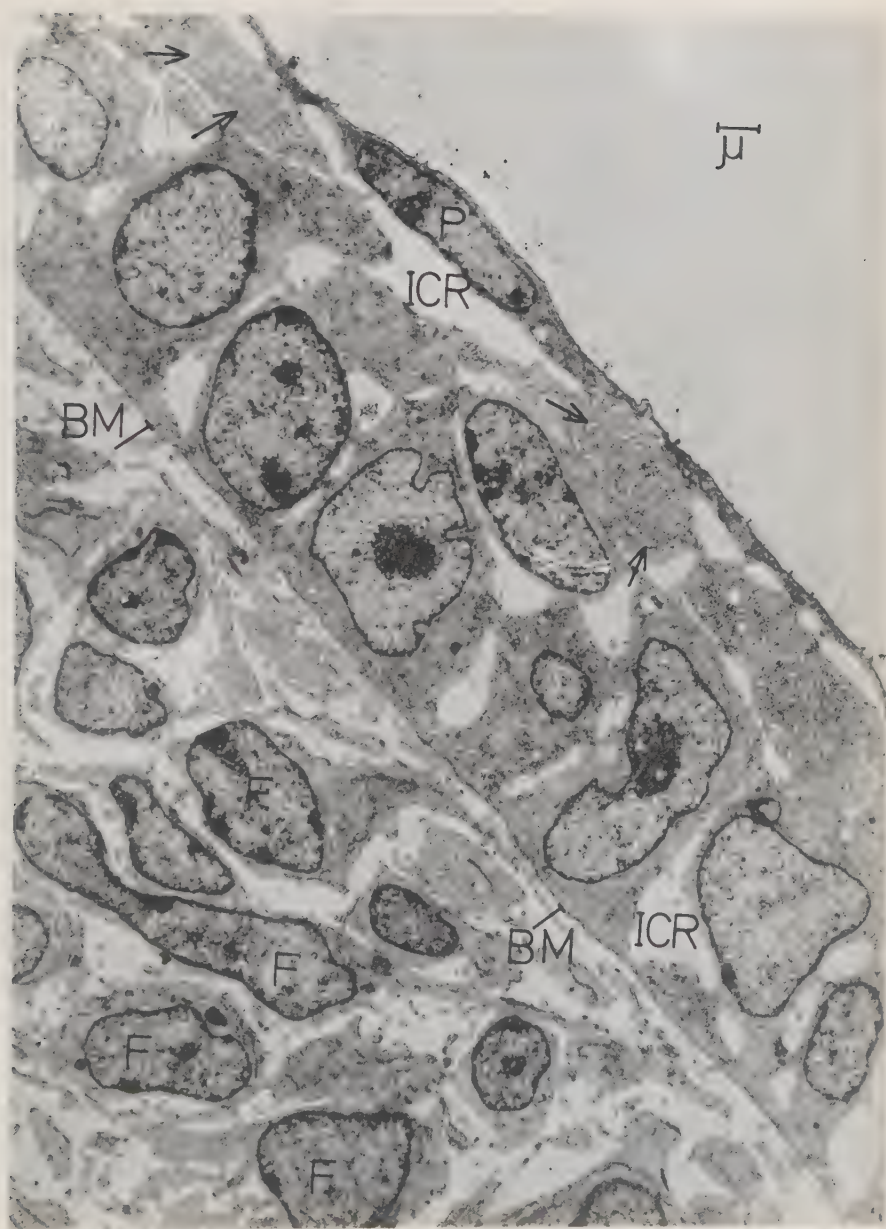


Abb. 3

Rattenembryo vom 17. Tag. Epithel im Zentrum einer Zahnleisteneinsenkung in der Nähe der Oberfläche (↑ = Richtung des Zahnleistenwachstums), Interzellularräume (x) deutlich kleiner. In diesem Falle noch große Glykogeneinlagerungen (G), große Kern-Plasma-Relation, im Cytoplasma überwiegend freie Ribosomen und Mitochondrien.

Vergrößerung 1 : 7000

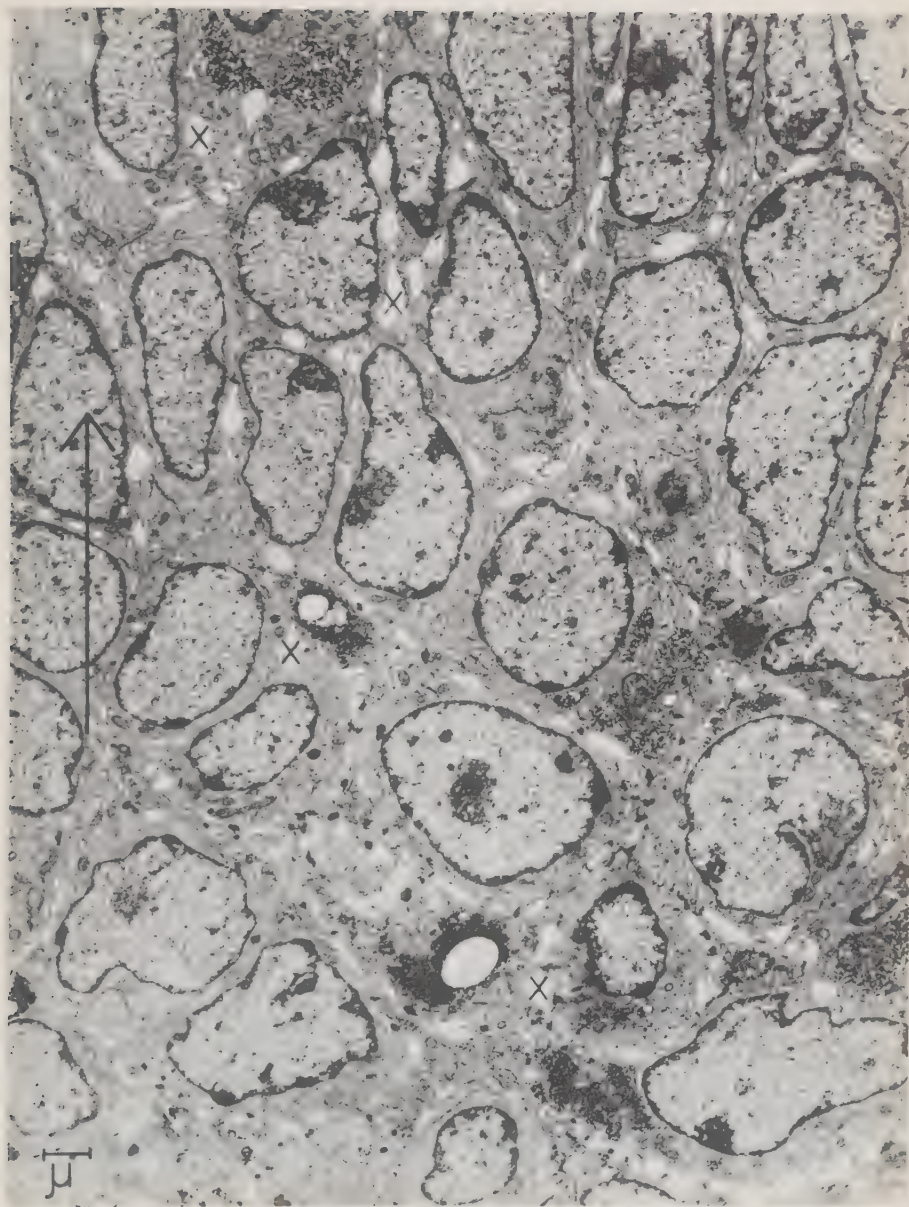


Abb. 4

Rattenembryo vom 17. Tag. Basaler Teil einer Epithelzelle der Zahnleiste. Zahlreiche freie Ribosomen, vorwiegend gruppiert zu Polysomen (O), daneben Mitochondrien (M) und einzelne Hohlräume des e.R.(↑), Basalmembran (BM) deutlich sichtbar mit filamentärem Grundaufbau, subepithelial Fortsätze der Mesenchymzellen.

Vergrößerung 1 : 63000

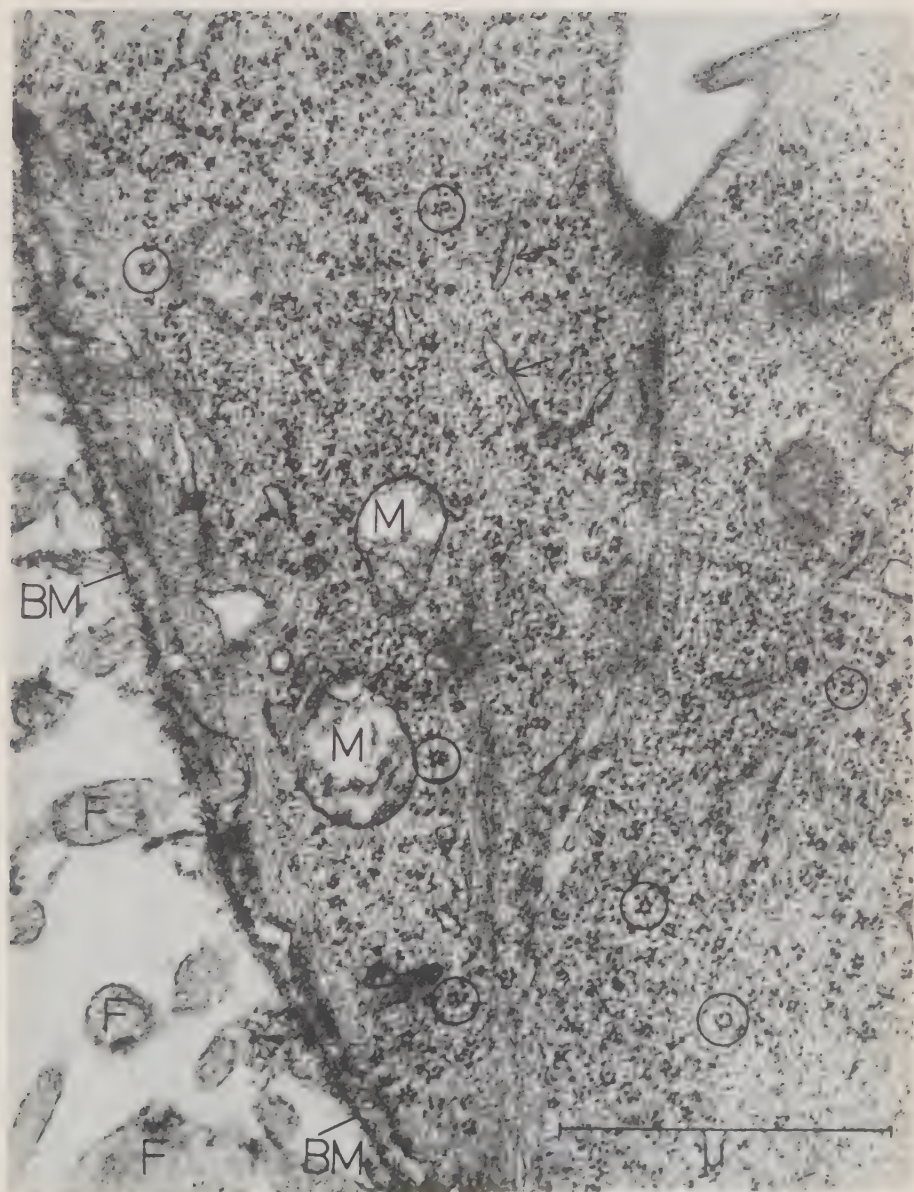


Abb. 5

Rattenembryo vom 17. Tag. Epithel-Bindegewebsgrenze der Zahnleiste mit dicht gepackten Epithelzellen (Z) ohne deutliche Interzellularräume, einer ausgeprägten Basalmembran (↑) und dicht gepackten Mesenchymzellen. M = Mesenchymkappe, K = Kapillare.

Vergrößerung 1 : 7000



Abb. 6

Rattenembryo vom 17. Tag. Mesenchymkappe um die Zahnleiste mit dicht gepackten Mesenchymzellen (M).
N = feiner Nerv, T = Mesenchymzellen in Telophasé,
Z = Epithelzellen der Zahnleiste, BM = Basalmembran.
Vergrößerung 1 : 7000

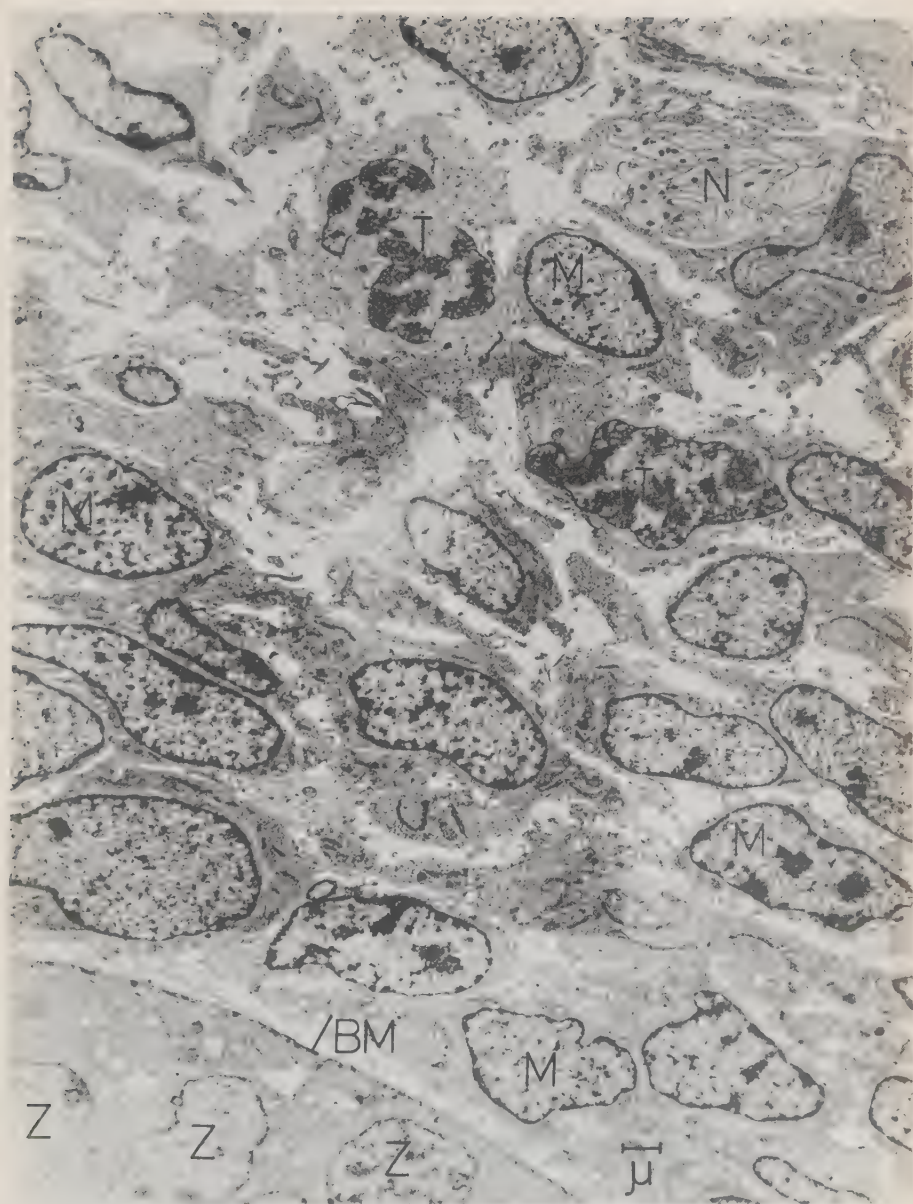


Abb. 7

Rattenembryo vom 17. Tag. Epithel-Bindegewebsgrenze. Epithelzelle mit zahlreichen freien Ribosomen, N = Epithelzellennucleus, N₁ = Mesenchymzellennucleus, BM = Basalmembran, e.R. = rauhes endoplastisches Retikulum der Mesenchymzellen, F = subepitheliale Mesenchymfortsätze.

Vergrößerung 1 : 49000

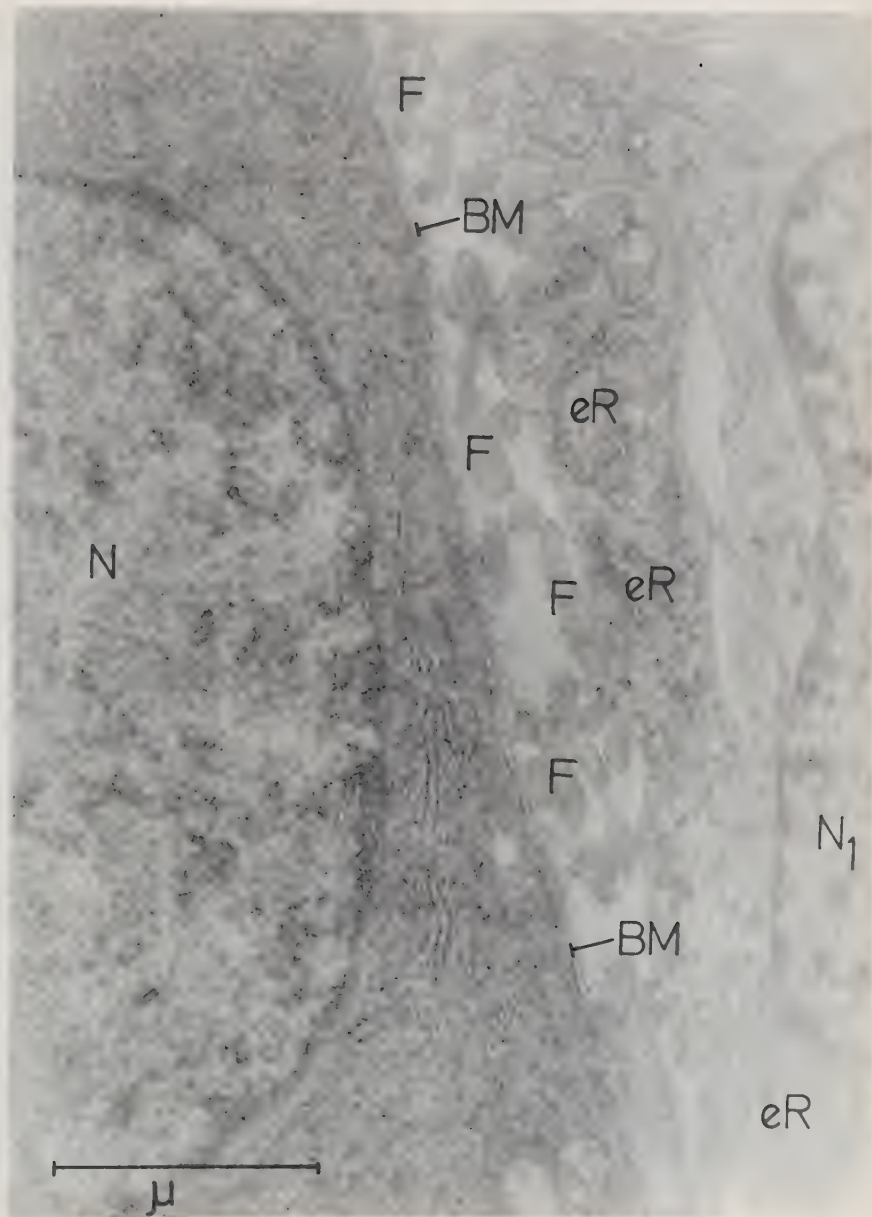


Abb. 8

Rattenembryo vom 17. Tag. Dicht gedrängte Zellen aus der Mesenchymkappe mit zahlreichen freien Ribosomen und Hohlräumen des rauhen endoplastischen Retikulums (e.R.). In den Interzellularräumen nur wenige filamentäre Strukturen (†).
Vergrößerung 1 : 21000

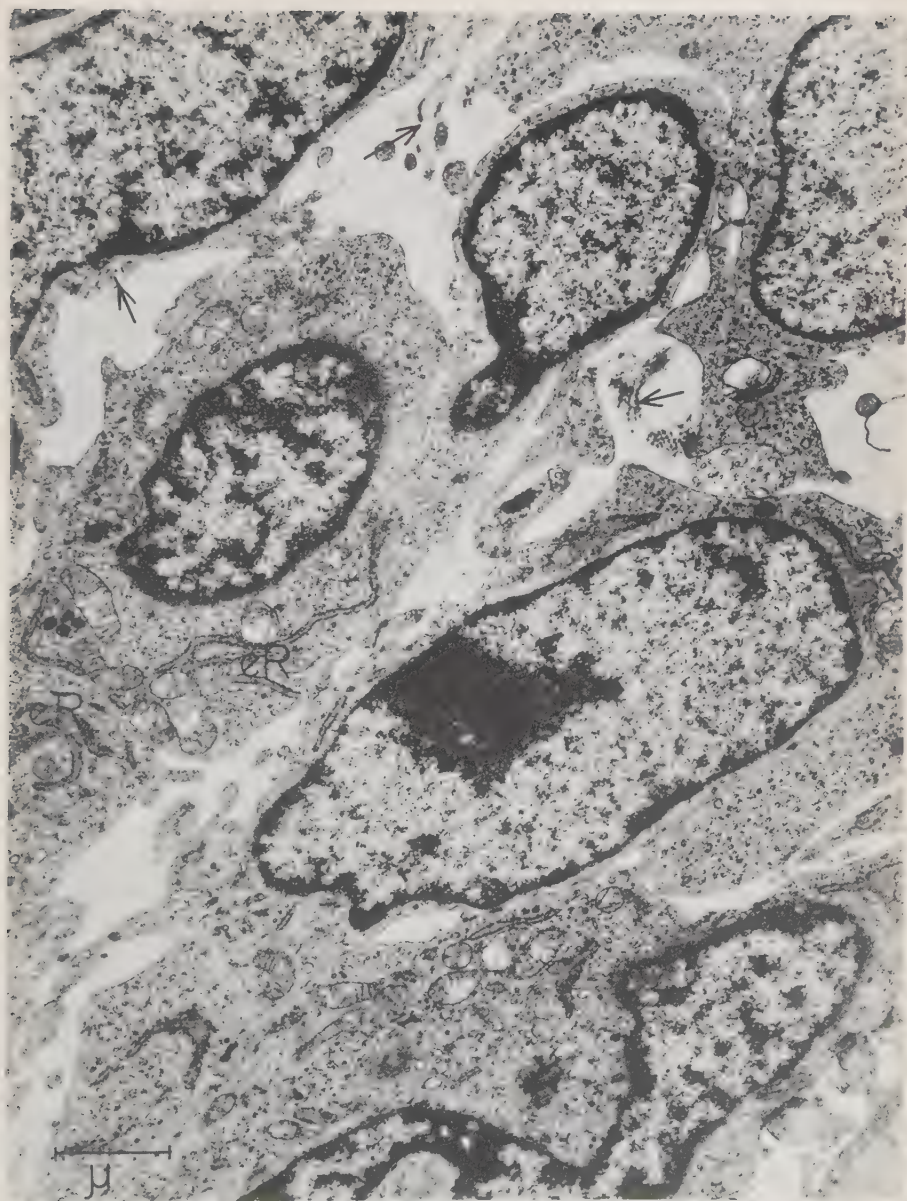


Abb. 9

Rattenembryo vom 17. Tag. Typische, hochaktive
Mesenchymzelle der Mesenchymkappe mit stark aus-
geprägtem endoplasmatischen Retikulum (e.R.)
und einem großen Golgi-Apparat (G), N = Nucleus.
Vergrößerung 1 : 35000



Abb. 10

Rattenembryo vom 15. Tag. Nerv mit dicht gepackten Axonen (A) und zwei Schwannzellen (S) aus dem Randgebiet einer Mesenchymkappe. M = Mesenchymzelle in Mitose. K = Kapillare mit Erythrozyt.

Vergrößerung 1 : 35000

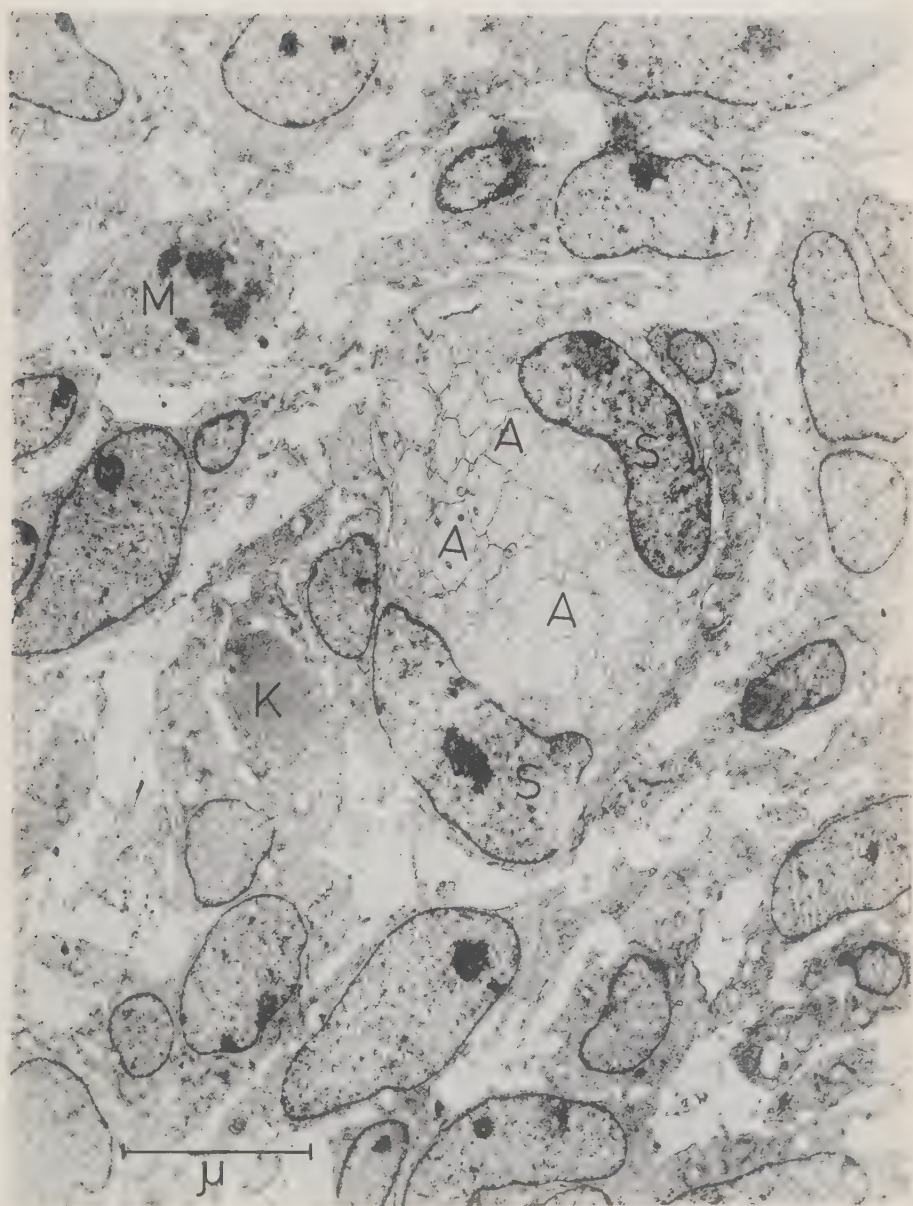
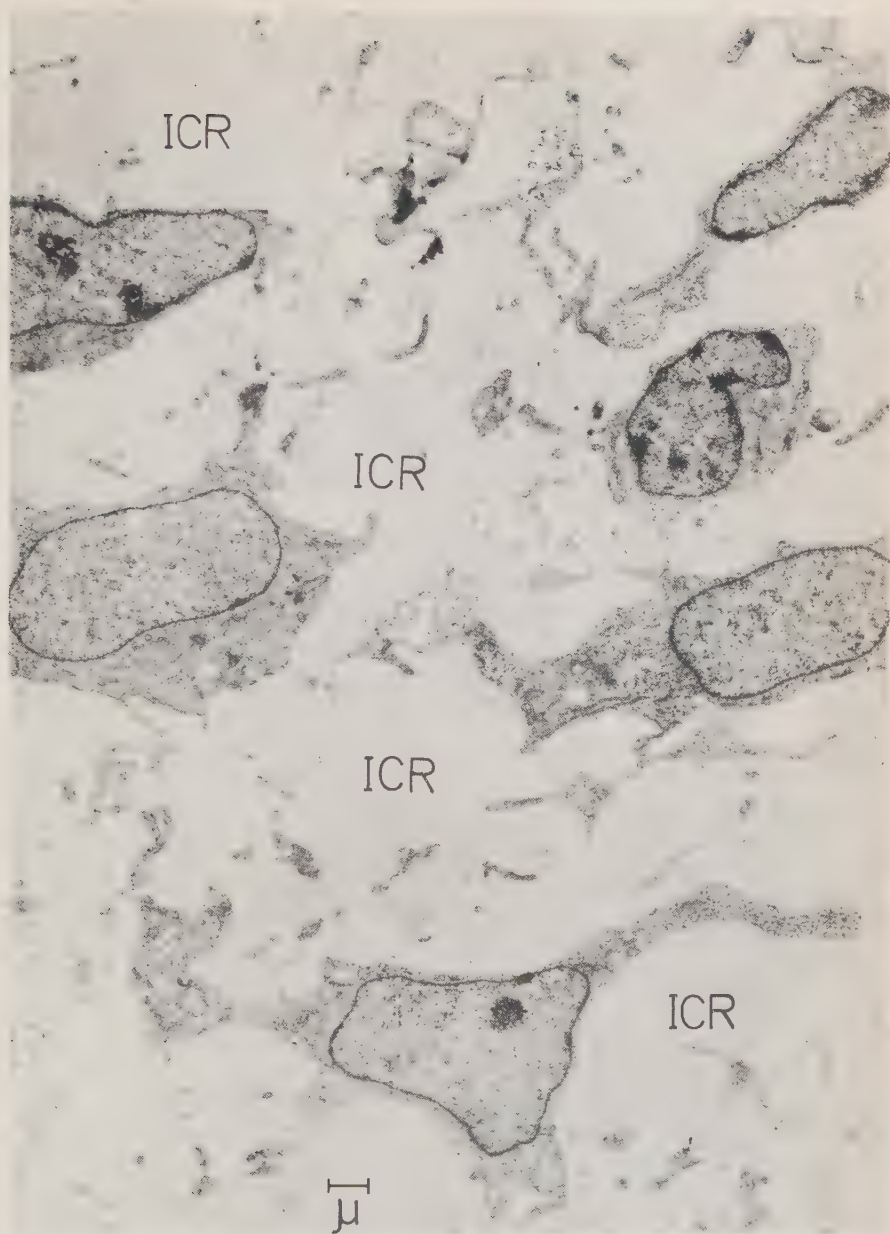


Abb. 11

Rattenembryo vom 16. Tag. Vergleichsbild eines typischen, locker gepackten, embryonalen Mesenchyms mit weiten Interzellularräumen (ICR).

Vergrößerung 1 : 7000



Herrn Professor Dr.med. H.J. M e r k e r
danke ich herzlich für die Überlassung des
Themas und für die freundliche Hilfe bei
der Durchführung dieser Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt auch den Assi-
stenten und Mitarbeitern des II. Anatomi-
schen Institutes der Freien Universität
Berlin, die mir für die elektronenmikro-
skopische Arbeit jede Unterstützung gewähr-
ten.

L e b e n s l a u f

Am 2. Mai 1941 wurde ich, Alfred Baldus, als Sohn des Arztes Dr. Carl Baldus und seiner Ehefrau Hannaliese, geb. Dülk in Frankenthal/Pfalz geboren.

Ich besuchte die Volksschule in Otterbach/Pfalz und das Humanistische Gymnasium in Aschaffenburg und begann mit Abschluß der Untersekunda eine Lehre für Meß- und Regelmechanik. Im Oktober 1962 legte ich nach Besuch von Gabbe's Lehranstalten, Berlin-Wilmersdorf, beim Senator für Volksbildung die Reifeprüfung für Schulfremde ab.

Zum Beginn des Wintersemesters 1962/63 erhielt ich die Zulassung der Freien Universität Berlin zum Studium der Zahnmedizin. Im Oktober 1965 bestand ich hier das Physikum und im Oktober 1968 das Staatsexamen.

Seit Januar 1969 bin ich als Assistent in einer zahnärztlichen Praxis angestellt.

Alfred Baldus

Druck:

DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE
der Ernst-Reuter-Gesellschaft
der Förderer und Freunde
der Freien Universität Berlin e. V.
Pächter: Franz Augustin
1 Berlin 33, Garystr. 45

